

ЗНАЧИМОСТЕЙ ФАРМАКОГЕНОМИКИ В СОВРЕМЕННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТЕРАПИИ: ВЫСКАЗЫВАНИЕ РАБОЧЕЙ КАТЕГОРИИ ЕВРОПЕЙСКОГО СООБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Гайбуллаева Феруза Идиллаевна

Очилов Уктам Саиткулович

Хамракулова Азиза Джуракуловна

Сиабский медицинский техникум общественного
здравоохранения имени Абу Али ибн Сины

Абстракт: Существует убедительный и постоянно растущий объем данных об использовании фармакогеномики для информирования сердечно-сосудистой фармакологии. Тем не менее, у международных сердечно-сосудистых обществ нет единой позиции по объединению разнообразной доступности, интерпретации и применения таких данных, а также нет признания проблем различий в клинической практике между странами в Европе. Помимо значительных препятствий для внедрения фармакогеномного тестирования и сложностей получения результатов, имеющих клиническое значение, существуют различия в доступности ресурсов и опыта на международном уровне в Европе. Различные правовые и этические подходы к геномному тестированию и клиническому терапевтическому применению также требуют серьезного осмысления. Поскольку геномное тестирование непосредственно у потребителя становится все более распространенным, можно ожидать, что данные могут быть предоставлены самими пациентами, что потребует критической оценки со стороны врача, назначающего лечение сердечно-сосудистых заболеваний. В современной, плюралистической и многоэтнической Европе самоидентифицируемая раса/этническая принадлежность может не соответствовать генетически обнаруженному происхождению и, таким образом, не может точно отражать распространенность полиморфизма. Учитывая широкую значимость фармакогеномики для таких областей, как тромбоз и коагуляция, интервенционная кардиология, сердечная недостаточность, аритмии, клинические испытания и политическая/регуляторная деятельность в сердечно-сосудистой медицине, а также для специалистов в области геномики и фармакологии, данное заявление с изложением позиции направлено на решение эти вопросы на широком уровне. В плюралистической и многоэтнической Европе самоидентифицируемая раса/этническая принадлежность может не соответствовать генетически обнаруженному происхождению и, таким образом, не может точно отражать распространенность полиморфизма.

Ключевая слова: Фармакогеномика, Терапия, Фармакотерапия, Генетика.

Варфарин и другие антагонисты витамина К. Производные кумарина, варфарин, аценокумарол и фенпрокумон, используются для профилактики или лечения тромбозов. Существуют различия во всем мире и между европейскими странами в отношении того, какой кумариновый пероральный антикоагулянт предпочтительнее, но в совокупности они остаются широко назначаемыми, несмотря на быстро растущее использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Кумарины ингибируют субъединицу 1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К (*VKORC1*), что приводит к гипофункции факторов свертывания крови II, VII, IX и X. Производные кумарина вводят в виде рацемата. Для варфарина энантиомер S-варфарина предпочтительно метаболизируется *CYP2C9* и примерно в 3–5 раз более эффективен, чем R-варфарин. Оба энантиомера аценокумарола в основном метаболизируются *CYP2C9*, и, хотя S-аценокумарол более активен, его короткий период полувыведения (1,8 ч) означает, что большая часть антикоагулянтного эффекта обеспечивается за счет R-аценокумарола. В метаболизме фенпрокумона участвуют как *CYP2C9*, так и *CYP3A4*.¹⁷ Требования к дозе кумарина для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) между 2,0 и 3,0 сильно различаются у разных людей. Например, стабильная доза варфарина (WSD) колеблется не менее чем в 25 раз (0,6–15,5 мг/день), а данные реального регистра пациентов, получавших антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий, продемонстрировали среднее время пребывания в терапевтическом диапазоне INR (TTR) 65 % ($\pm 20\%$). Эти высокие межиндивидуальные вариации и узкий терапевтический индекс повышают восприимчивость к нежелательным явлениям. Примечательно, что 6–7% пациентов, которым был назначен варфарин, были госпитализированы из-за кровотечения в течение среднего периода наблюдения 425 дней, при этом сверхтерапевтическое МНО увеличивало риск кровотечения. Снижение TTR также является предиктором учащения ишемического инсульта, других тромбозов, больших кровотечений и смертности. Для варфарина примерно 55–60% вариаций WSD можно в основном объяснить генетической изменчивостью *VKORC1* (~25%) и *CYP2C9* (~15%), дополненной *CYP4F2*3* (~1–7%) и клиническими факторами. (например, возраст, индекс массы тела, курение, взаимодействие с наркотиками, в совокупности <20%) .

Антиагреганты. Антиагрегантная терапия является основой лечения атеротромботических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и инсульт. При острых коронарных синдромах и у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, обычно рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и антагонистом рецептора $P2Y_{12}$. Антагонисты рецептора $P2Y_{12}$ включают клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Более мощные антагонисты рецепторов $P2Y_{12}$, прасугрел и тикагрелор, обычно предпочтительнее клопидогрела в случаях высокого риска из-за улучшения сердечно-сосудистых исходов, хотя и с повышенным риском кровотечения. При инсульте однократная антитромбоцитарная терапия клопидогрелем обычно предпочтительнее для долгосрочной вторичной

профилактики. Однако эффективность антитромбоцитарной терапии ограничена вариабельностью реакции пациентов; особенно к клопидогрелю, что частично связано с генетической изменчивостью.

Статины. Статины являются наиболее часто назначаемыми гиполипидемическими препаратами для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Метаанализы показывают устойчивую взаимосвязь между степенью снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от выбора статинов, дозы или исходного риска. Статины хорошо переносятся большинством людей, но редко могут вызывать тяжелую гепатотоксичность и связаны с развитием сахарного диабета. Связанные со статинами мышечные симптомы (SAMS) являются наиболее частым побочным эффектом и частой причиной прекращения лечения. SAMS варьируется от легкой миалгии без повышения уровня креатинкиназы до опасного для жизни рабдомиолиза или аутоиммунно-некротизирующего миозита. Основным механизмом мышечного повреждения является повышенное системное воздействие статинов с проникновением внутрь клеток скелетных миоцитов и нарушением мышечной функции. Распределение статинов зависит от множества ферментов и переносчиков, при этом их относительная важность варьируется в зависимости от препарата. Семейство переносчиков растворенных анионов 1B1 (*SLCO1B1*) кодирует полипептид 1B1, переносящий органические анионы (OATP1B1), который играет центральную роль в печеночном поглощении и последующем выведении статинов. GWAS у пациентов с симвастатин-индуцированной миопатией выявил повышенный риск развития миопатии у гетерозиготных и особенно гомозиготных носителей варианта *SLCO1B1**5 со сниженной функцией, что значительно повышает концентрацию в плазме всех статинов, кроме флувастатина. В дополнение к этой тенденции дозы гена наблюдалась тенденция дозы симвастатина с увеличением риска миопатии на 2,6 и 4,3 на копию *SLCO1B1**5 у пациентов, принимавших симвастатин в дозах 40 и 80 мг в день соответственно.

Клинические испытания

Несмотря на растущее во всем мире бремя сердечно-сосудистых заболеваний, разработка лекарств в этой области имеет тенденцию к снижению из-за многочисленных проблем, связанных с успешным выводом нового препарата на рынок. По сравнению с другими терапевтическими областями, разработка новых сердечно-сосудистых препаратов является более дорогостоящей по многим причинам, включая необходимость проведения испытаний с большими размерами выборки, новые методы лечения обычно дают только дополнительную пользу людям с очень эффективной полипрагмазией и увеличивают количество неудач на поздних стадиях. Поэтому, чтобы обеспечить будущее разработки сердечно-сосудистых препаратов, клинические испытания должны развиваться и охватывать новые достижения для преодоления этих проблем.

Испытания фазы II и III

Рандомизированные контролируемые испытания, как правило, требуют большого числа пациентов для демонстрации клинического эффекта. Тем не менее, есть заинтересованность в улучшении отбора пациентов, чтобы определить тех, кто с наибольшей вероятностью получит пользу от предлагаемого лечения, что потенциально может снизить требования к размеру выборки. *Апостериорный* анализ подгрупп пытается идентифицировать маркеры PGx из уже завершённых РКИ. Это даёт явные преимущества в плане экономии средств, но исследования рискуют оказаться недостаточно мощными, а результаты неубедительными.

План проспективного исследования учитывает адекватную мощность для получения более надёжных доказательств. Примеры этой конструкции включают следующие :

- Обогащенный дизайн, при котором набираются или анализируются только пациенты, у которых есть функция, которая, по прогнозам, будет иметь клиническую пользу. Примером этого является обсуждавшееся выше исследование TAILOR-PCI, в котором анализ был ограничен пациентами с вариантами потери функции CYP2C19 (*2, *3).
- Адаптивный дизайн испытания классифицируется путем корректировки характеристик испытания на основе данных, собранных во время самого испытания. Примером этого является испытание GENETIC-AF.
- Гибридные или комбинированные испытания биомаркеров, которые обычно представляют собой исследование обогащения, включающее другой метод, например адаптивный дизайн.

ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Исхакова, З. Ш., Исхакова, Ф. Ш., Нарзиева, Д. Б., Абдуллаев, Т. З., & Фуркатов, Ш. Ф. (2023). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОГЕННОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ. *FORMATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGY AS INTERDISCIPLINARY SCIENCES*, 2(15), 43-48.
2. Хазратов, А. И., Абдуллаев, Т. З., Фуркатов, Ш. Ф., & Нарзиева, Д. Б. (2023). ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У ПОДРОСТКОВ. *PEDAGOGICAL SCIENCES AND TEACHING METHODS*, 2(19), 87-94.
3. Rizaev, J. A., Rustamova, D. A., Khazratov, A. I., & Furkatov, S. F. (2022). THE NEED OF PATIENTS WITH SYSTEMIC VASCULITIS AND CORONAVIRUS INFECTION IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*, 25(4), 40-45.
4. Rizaev, J. A., Khazratov, A. I., Furkatov Sh, F., Muxtorov, A. A., & Ziyadullaeva, M. S. (2023). CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERIODONTIC INTERWEAVES IN PATIENTS WITH CHEW RECESSIONAL. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 11, 36-41.

5. Bekmuratov L. R. et al. CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS //TA'LIM VA RIVOJLANISH Tahlili onlayn ilmiy jurnali. – 2023. – T. 3. – №. 1. – С. 193-198.

6. Ахмедов А. А., Фуркатов Ш. Ф. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЛАНОВОЙ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ //Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. – №. 1. – С. 145-147.

7. Зоиров Т., Ярашова Ш., Фуркатов Ш. Микробиологическое исследование содержимого периапикальных и краевых тканей при обострении хронического периодонтита //Дни молодых учёных. – 2022. – №. 1. – С. 234-235.

8. Sh, A. Sodikova, F. Furkatov Sh, and N. A. Kholbaeva. "Optimization of therapeutic and preventive measures for periodontal diseases of pregnant women with iron deficiency anemia." (2022).

9. Akhmedov A. A., Furkatov S. F. To determine the effectiveness and safety of planned local anesthesia in patients with arterial hypertension //Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – Т. 31. – №. 1. – С. 145-147.

10. Ярашова Ш. И., Фуркатов Ш. Ф. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //Редакционная коллегия. – С. 126.

11. Sodikova S. A., Sh F. Furkatov, NA Kholbaeva." //Optimization of therapeutic and preventive measures for periodontal diseases of pregnant women with iron deficiency anemia. – 2022.